

Aspek Virologi Hepatitis C

Widura

Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha,
Bandung

Ringkasan

Hepatitis C mempunyai banyak persamaan dengan hepatitis B dalam epidemiologi dan gambaran klinis. Berbeda dari virus hepatitis B (HBV), virus hepatitis C (HCV) adalah suatu virus RNA, tidak mengadakan integrasi ke dalam genom hepatosit, glikoprotein pada envelopnya sangat mudah berubah, sehingga respons imun terhadapnya menjadi sangat tidak efisien, dan infeksi cenderung lebih persisten, lebih banyak yang menjadi sirosis dan karsinoma. Selain itu, penularan HCV lebih banyak terjadi secara horizontal, di antara penyalah-guna obat intravena. Kerusakan sel hepar pada hepatitis C terutama disebabkan oleh sel T sitotoksik, sedangkan kerusakan jaringan ekstrahepatiknya adalah akibat aktivasi komplemen oleh kompleks imun. Genom HCV sebenarnya adalah campuran populasi molekul RNA HCV yang heterogen tapi masih saling berhubungan (*quasispecies*), terdiri atas virus yang lengkap dan juga yang cacat, oleh karena itu, hasil **immunoassay** terhadap anti-HCV belum dapat diandalkan sepenuhnya untuk diagnosis. Pemeriksaan untuk deteksi RNA HCV yang lebih sensitif sekalipun belum memberikan hasil yang konsisten

SUMMARY

Hepatitis C resembles hepatitis B epidemiologically and clinically, but not virologically. Hepatitis C virus (HCV) is an RNA virus, it does not integrate into the genome of hepatocyte, the hypervariability of glycoproteins in its envelop makes the host immune response become very inefficient, and as a result, HCV infection tends to be more persistent, prone to develop cirrhosis and carcinoma. Besides, HCV is transmitted more prevalent horizontally among IV drug users. Liver cell damage in hepatitis C is mainly caused by cytotoxic T cell, and the extrahepatic tissue damage is the result of complement activation by immune complex. HCV genome is in fact a mixed population of heterogeneous yet closely related HCV RNA molecules (*quasispecies*), consisting of replication competent as well as defective virus, consequently, the immunoassays to detect anti HCV are sometimes insufficient for diagnosis, even the detection of HCV RNA by more sensitive techniques fails to yield consistent results.

Pendahuluan

Pada tahun 1970-an dikenal suatu bentuk hepatitis non A - non B yang mempunyai banyak persamaan dengan hepatitis B, namun tidak

dijumpai petanda hepatitis B dalam serum penderitanya, baru pada tahun 1989, dengan bantuan teknik DNA rekombinan, penyebabnya berhasil diidentifikasi oleh Choo,

Houghton dan kawan-kawannya di USA, dan diberi nama virus hepatitis C (HCV), yang merupakan penyebab utama hepatitis non A - non B (1,4). HCV merupakan genus tersendiri dalam famili Flaviviridae, diameternya 60 nm dan ber-envelop, bentuk capsidnya icosahedral, mempunyai sebuah RNA yang *linear, single-stranded* dan *positive-sense*, dengan 9500 nukleotida.

Sifat - Sifat Hcv

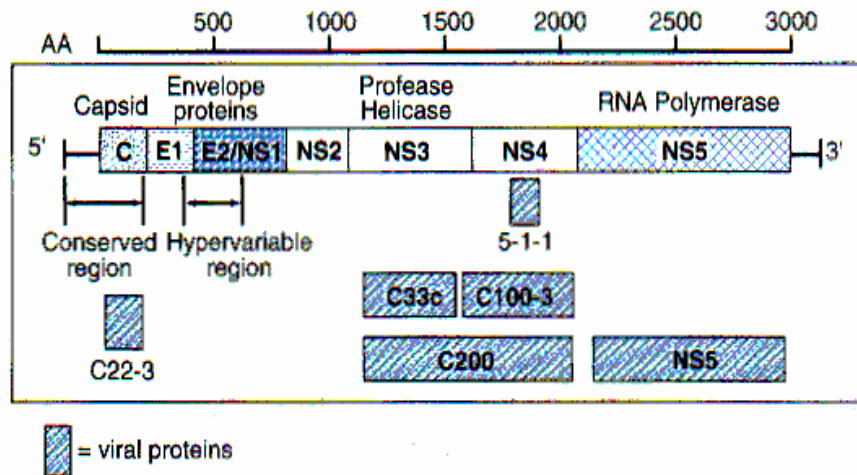
Genom HCV terdiri atas sebuah *reading frame* (gen) terbuka yang tunggal dan besar, yang membawa kode bagi suatu *virus polyprotein* dengan lebih kurang 3000 asam amino. Seperti yang tampak pada Gambar 1, baik di ujung 5' maupun 3' terdapat daerah *untranslated*. Seperti flavivirus lain, urutan gen dari ujung 5' ke 3' adalah C, E1, E2/NS1, NS2, NS3, NS4 dan NS5. C adalah *core* (*nucleocapsid*) dan E adalah tonjolan glikoprotein pada *envelop*, mereka termasuk protein struktural, NS adalah protein nonstruktural.

Daerah *untranslated* di ujung 5' dan C pada semua genotipe adalah sama, sedangkan di dalam *domain* E2/NS1 terdapat daerah hipervariabel, terutama di ujung N daerah E2

yang disebut *Hypervariable region 1* (HVR1). Daerah ini berbeda pada setiap penderita, pada peralihan infeksi HCV akut ke kronis dan selama perjalanan infeksi HCV menahun. Oleh karena itu, *in vivo*, HCV merupakan suatu identitas kolektif, yang terdiri atas sekelompok molekul RNA HCV yang heterogen namun masih saling berhubungan, yang disebut *quasispecies*, yang terdiri atas virus lengkap dan cacat. Pada beberapa penderita, sebagian besar molekul RNA HCV di dalam darah bahkan adalah virus cacat.

Di lain pihak, seperti yang tampak pada Gambar 1, protein nonstruktural banyak berhubungan dengan *immunoassay* untuk anti-HCV, misalnya klon HCV yang pertama, 5-1-1, dan sikuens nukleotida untuk C100-3, suatu protein virus rekombinan yang digunakan pada *immunoassay* anti-HCV generasi pertama, keduanya terdapat di dalam gen NS4, demikian pula NS3 pembawa kode untuk protease dan helikase, selain itu juga NS5 pembawa kode untuk *RNA-dependent RNA polymerase*.

Replikasi virus terjadi di dalam sitoplasma, karena tidak melalui suatu DNA perantara, ia tidak mengalami integrasi ke dalam genom hospes.



Gambar 1. Susunan genom HCV dan protein yang bersangkutan. AA = asam amino, C = nucleocapsid, E = envelop, NS = non-structural. Protein-protein virus pada *immunoassay* generasi pertama (C100-3), generasi kedua (C200, suatu protein gabungan dari C100-3 & C33c, dan C22-3), generasi ketiga (C22-3, C200 atau C33c & C100-3, dan NS5), dan *recombinant immunoblot assay* (5-1-1, C100-3, C33c, C22-3, NS5), masing-masing diperlihatkan di bawah gen yang bersangkutan (6).

Genom virus bertindak langsung sebagai mRNA untuk translasi suatu poliprotein tunggal yang besar, baru kemudian dipecah oleh protease virus dan sel hospes. Karena titer HCV yang beredar di dalam sirkulasi darah amat rendah, partikel virus sulit ditemukan secara visual, sedangkan hasil replikasi HCV *in vitro* belum memberikan hasil yang meyakinkan, maka dalam berbagai penelitian, simpanse adalah binatang percobaan yang sangat berharga. Cara penularan HCV menyerupai HBV, tapi perbandingan kelom-

pok risikonya berbeda, sebagian besar penderita infeksi HCV adalah penyalahguna obat intravena. Penularan seksual dan infeksi kongenital tidak begitu penting, demikian pula peranan transfusi darah atau penggunaan produknya, karena sudah dapat dilakukan skrining terhadap HCV. Selain itu, transplantasi organ juga dapat menularkan HCV.

Imunologi

Pemeriksaan sikuens nukleotida HCV berhasil mengidentifikasi setidaknya 6 geno-

tipe yang berbeda, yang terdiri atas tidak kurang dari 16 sub tipe, yaitu 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 5a dan 6a, sesuai dengan klasifikasi oleh Simmonds pada tahun 1993 (9). *Genetic variability* HCV menyebabkan infeksi yang cenderung persisten, dan mutasi HVR1 ternyata berkaitan dengan eksaserbasi hepatitis (3). Antibodi-antibodi terhadap varian-varian baru molekul RNA HCV akibat mutasi HVR1 terbentuk secara susul-menyusul, akhirnya “terpilih” varian RNA HCV yang dapat lolos dari netralisasi oleh antibodi, sehingga imunitas humoral menjadi tidak efektif.

IgM anti-HCV merupakan antibodi pertama yang dibentuk pada infeksi HCV akut, baik terhadap antigen strutural maupun nonstrutural, dan biasanya akan hilang dengan sendirinya. Sebaliknya pada infeksi menahun, IgM anti-HCV akan tetap ada, yang menandakan infeksi aktif HCV yang berkepanjangan. Oleh karena itu, keberadaan IgM anti-HCV berhubungan dengan aktivitas dan keparahan infeksi HCV.

Di lain pihak, walaupun respons imun seluler tampaknya lebih menonjol, tapi proliferasi aktif sel T helper dan T

sitotoksik yang terjadi tetap tidak cukup untuk mengatasi infeksi maupun mencegah reinfeksi. Oleh karena itu, respons imun terhadap HCV adalah sangat tidak efisien, sehingga infeksi akut HCV tidak menghasilkan kekebalan, baik homolog maupun heterolog, dan cenderung persisten untuk jangka waktu lama.

Dalam keadaan biasa, tidak ada virus hepatitis yang bersifat sitopatik langsung terhadap hepatosit. Banyak bukti menunjukkan bahwa berbagai manifestasi klinis akibat kerusakan hepar oleh virus hepatitis ditentukan oleh respons imun hospes, terutama sel T sitotoksik yang menimbulkan *cell mediated injury*, sedangkan manifestasi ekstra-hepatiknya berhubungan dengan kerusakan jaringan akibat aktivasi sistem komplemen oleh kompleks imun. Di lain pihak, dengan *molecular probe* RNA HCV yang sensitif, replikasi HCV juga dapat ditemukan di dalam limfosit darah perifer penderita infeksi HCV, akan tetapi, seperti halnya pada virus hepatitis B (HBV), makna klinis infeksi limfosit oleh HCV belum diketahui.

Beberapa genotipe HCV tersebar di seluruh dunia, sedangkan genotipe tertentu

hanya terbatas pada daerah tertentu saja. Masing-masing genotipe mempunyai patogenitas yang berbeda, dan responsnya terhadap pengobatan anti-viralpun bervariasi, genotipe 1b misalnya dilaporkan memberi respons yang paling buruk. Meskipun demikian, dampak biologis perbedaan genotipe dan *quasispecies* belum sepenuhnya dapat dipastikan.

Diagnosis Virologi

Immunoassay yang pertama ditujukan untuk menemukan antibodi terhadap C100-3, suatu polipeptida rekombinan yang berasal dari daerah NS4 genom. Pada sebagian besar penderita hepatitis C akut, antibodi tersebut akan terdeteksi 1-3 bulan setelah onset hepatitis akut, tapi kadang-kadang baru ditemukan setelah satu tahun atau lebih.

Immunoassay generasi kedua menggabungkan protein rekombinan dari daerah nukleokapsid/*core*, C22-3, dan daerah NS3, C33c (diekspresikan bersama C100-3 sebagai C200), pemeriksaan ini lebih sensitif lebih kurang 20%, dan dapat mendeteksi anti-HCV 30-90 hari lebih dini.

Immunoassay generasi ketiga, yang melibatkan protein

dari daerah NS5 dan menggunakan peptida sintetik sebagai pengganti beberapa protein rekombinan, dapat mendeteksi anti-HCV lebih dini lagi.

Karena pemeriksaan anti-HCV dalam klinis kurang spesifik, telah dikembangkan *recombinant immunoblot assay* (RIBA) sebagai pelengkap. Hasil *immunoassay* dipastikan oleh pengeraman strip nitroselulose yang mengandung pita masing-masing protein HCV sintetik atau rekombinan, sehingga terdeteksi antibodi terhadap protein viral baik yang struktural maupun nonstruktural secara terpisah, dan hasil positif palsu yang berhubungan dengan bahan bukan virus dapat teridentifikasi. Pemeriksaan ini berguna untuk mendukung validitas hasil positif suatu sampel, terutama pada penderita dengan kemungkinan infeksi yang rendah, misalnya donor darah, atau penderita dengan aktivitas sistem imun yang tidak lazim di dalam serum, misalnya adanya faktor rematoid, yang dapat memberikan hasil positif palsu.

Deteksi anti-HCV saja ternyata tidak cukup untuk menemukan semua kasus infeksi HCV. Indikator paling sensitif kehadiran HCV ialah

adanya RNA HCV, yang memerlukan amplifikasi molekuler dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR), alternatifnya adalah *branched-chain complementary DNA hybridization*, yang lebih mudah dilakukan secara otomatis, akan tetapi sensitivitasnya 2 tingkat lebih rendah. RNA HCV dapat ditemukan hanya dalam beberapa hari sesudah seseorang terinfeksi HCV, jauh sebelum timbulnya anti-HCV, dan cenderung menetap selama berlangsungnya infeksi HCV, tapi pada penderita infeksi HCV menahun, kadang-kadang RNA HCV hanya dapat dideteksi secara intermiten.

Penentuan genotipe dan tingkat viremia kuantitatif mungkin dapat digunakan sebagai indikator prognostik, terutama tingkat viremia, yang mempunyai korelasi yang lebih baik dengan respons terhadap alpha interferon.

Kesimpulan

HCV adalah unik karena *genetic variability*-nya, sehingga imunopatogenesisnya menjadi amat rumit, yang sampai sekarang belum dapat dipahami seluruhnya. Ini semua membawa dampak yang amat luas dalam prediksi perjalanan

penyakit, diagnosis, penatalaksanaan dan pencegahannya.

Daftar Pustaka

- Brechot, C. *Hepatitis C virus genetic variability: clinical implications*. In: *Hepatitis C virus*. GEMHEP. John Libbey Eurotext. Paris. 1 - 15. 1994.
- Brillanti, Stefano *et al.* 1992. *Significance of IgM antibody to Hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C*. *Hepatology*. 15: 998 - 1001. 1992.
- Chemello, L, A Alberti, R Kenneth, and P Simmonds. *Hepatitis C serotype and response to interferon therapy*. *N Engl J Med*. 330: 143. 1994.
- Collier, L., J.Oxford and J.Pipkin. *Human Virology*. 2nd edition. Oxford University Press. 169-171. 2000.
- Erlinger, S. *Conclusion*. In: *Hepatitis C virus*. GEMHEP. John Libbey Eurotext. Paris. 107 - 109. 1994.
- Fauci, A S, E Braunwald, K J Isselbacher *et al.* *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th edition. Volume 2. Mc Graw-Hill Health Professions Division. 1681-1682. 1998.
- Kato, N, H Setiya, Y Ootsuyama *et al.* *Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelop glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus*. *J Virol* 67: 3923 - 30. 1993.
- Kurosaki, M. N Enomoto, F Marumo, C Sato. *Rapid sequence variation of the hypervariable region of hepatitis C virus during the course of chronic infection*. *Hepatology* . 18: 1293 - 9. 1993.
- Stuyver, L. *HCV genotypes and genotyping methods*. In: *Hepatitis C virus*. GEMHEP. John Libbey Eurotext. Paris. 39 - 48. 1994.
- Quiroga, JA *et al.* *IgM antibody to hepatitis C virus in acute and chronic hepatitis C*. *Hepatology*. 14: 38 - 43. 1991.

